(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015 年 8 月 13 日(13.08.2015)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2015/119122 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/497 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2015/053018

(22) 国際出願日: 2015 年 2 月 3 日(03.02.2015)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2014-019226 2014 年 2 月 4 日(04.02.2014) JP

(71) 出願人: アステラス製薬株式会社(ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 江口 朋宏(EGUCHI, Tomohiro); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 森 政道(MORI, Masamichi); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 山木 陽子(YAMAKI, Yoko); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外(MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

WO 2015/119122 A1

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITION COMPRISING DIAMINO HETEROCYCLIC CARBOXAMIDE COMPOUND AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 : ジアミノヘテロ環カルボキサミド化合物を有効成分とする医薬組成物

(57) Abstract: [Problem] To provide: a medicinal composition for treating an AXL-related cancer; in another embodiment, a medicinal composition for treating a cancer with high expression of AXL; and, in still another embodiment, a medicinal composition for treating a cancer that has acquired resistance through activation of AXL against anticancer agent therapy. [Solution] As the results of an examination on compounds having AXL inhibitory effect, the present inventors confirmed that specific diamino heterocyclic carboxamide compounds have AXL inhibitory effect and medicinal compositions comprising such a compound as an active ingredient have therapeutic effect on an AXL-related cancer, on a cancer with high expression of AXL in another embodiment, and on a cancer that has acquired resistance through activation of AXL against anticancer agent therapy in still another embodiment, thereby completing the present invention.

(57) 要約: 【課題】 AXL に関連する癌治療用医薬組成物、別の態様として AXL が高発現した癌治療用医薬組成物、さらに別の態様として抗癌剤治療に対する AXL 活性化により抵抗性を獲得した癌治療用医薬組成物を提供する。 【解決手段】本発明者らは、AXL 阻害作用を有する化合物について検討し、特定のジアミノヘテロ環カルボキサミド化合物が AXL 阻害作用を有し、これらの化合物を有効成分として含有する医薬組成物が AXL に関連する癌、別の態様として AXL が高発現した癌、さらに別の態様として抗癌剤治療に対する AXL 活性化により抵抗性を獲得した癌に対する治療効果を有することを確認し、本発明を完成した。

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DE CARBOXAMIDA DIAMINO HETEROCÍCLICA COMO INGREDIENTE ACTIVO

DESCRIPCIÓN

Campo Técnico

[0001]

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, composición que comprende, por ejemplo, un compuesto de carboxamida diamino heterocíclica o su sal farmacéuticamente aceptable como un ingrediente activo.

Arte Previo

[0002]

AXL es una tirosina cinasa tipo receptor, la cual es una proteína que tiene un dominio transmembrana celular en el centro, un dominio tirosina cinasa en el término carboxilo, y una región extracelular en el término amino. La sobreexpresión de AXL en leucemia aguda, astrocitoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de esófago, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer gástrico, cáncer hepatocelular, sarcoma de Kaposi, cáncer pulmonar, melanoma, cáncer de los ovarios, sarcoma óseo, adenocarcinoma ductal del páncreas, cáncer de las células renales, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, y cáncer del endometrio se ha informado hasta ahora (Mol. Cancer Ther. 2011 Oct; 10(10): 1763-73).

Además, recientemente se ha referido la adquisición de resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno. Por ejemplo, en el cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC – *non-small cell lung cancer*) con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR - *epidermal growth factor receptor*), existen muchos casos en los que la inhibición del crecimiento del tumor se induce por un inhibidor de tirosina cinasa del EGFR (designado en lo sucesivo como un "inhibidor de EGFR" en algunos casos) tal como el erlotinib y el gefitinib, pero este efecto no es sostenido y el tumor adquiere resistencia e inicia la reproliferación. Como resultado del análisis de una muestra de NSCLC, que había adquirido resistencia al erlotinib, se observaron una expresión incrementada de AXL y, en algunos casos, una expresión creciente de

GAS6, el cual es un ligando de AXL (Nat. Genet. 2012 Jul 1; 44(8): 852-60). Resultados similares se muestran en ensayos no clínicos. Las líneas celulares de cáncer pulmonar HCC827, EGRF-positivas, son sensibles al erlotinib, pero cuando las células HCC827, resistentes al erlotinib, se obtuvieron mediante exposición al erlotinib *in vitro*, se exhibió la sobreexpresión de AXL. Cuando, mediante técnicas de biología molecular, AXL se suprimió en estas células, se restableció la sensibilidad al erlotinib. Por el contrario, HCC827 con expresión estable de AXL, en las cuales se habían introducido genes AXL, exhibieron resistencia al erlotinib (Nat. Genet. 2012 Jul 1; 44(8): 852-60).

Además de las células de cáncer pulmonar, se observó igualmente expresión incrementada de AXL en líneas celulares de cáncer de cabeza y cuello que habían adquirido resistencia al erlotinib, y se informa que se exhibió sensibilidad al erlotinib por un inhibidor de AXL o suprimiendo AXL mediante técnicas de biología molecular (Mol. Cancer Ther. 2013 Nov; 12(11): 2541-58).

Se ha informado que en células de cáncer de mama negativas para el receptor de la hormona estrógeno, el receptor de la hormona progesterona, y el receptor HER2, las células con elevada expresión de AXL exhiben también resistencia a un inhibidor de EGFR (Sci. Signal. 2013 Aug 6; 6(287): ra66).

AXL y la resistencia a la quimioterapia se han reportado con respecto a varios cánceres. Desde el punto de vista de que las células que han adquirido resistencia a la quimioterapia exhiben sobreexpresión de AXL en una muestra clínica con leucemia mieloide aguda (AML – *acute myeloid leukemia*) y de que líneas celulares de AML que expresan establemente AXL exhiben también resistencia a la quimioterapia, se considera que AXL es una causa de la resistencia a terapia (Cancer Lett. 2008 Sep 18; 268(2): 314-24). Además, en una muestra química con astrocitoma, se observa la sobreexpresión de AXL, lo cual es un factor de pronóstico insuficiente. De igual modo, en líneas celulares de astrocitoma que exhiben una elevada expresión de AXL, se ha observado la potenciación en la sensibilidad a la temozolomida o al carboplatino, que es la terapia de primera línea, inhibiendo AXL con ARN interferente pequeño (*siRNA – small interfering RNA*) (Mol. Cancer Ther. 2010 May; 9(5): 1298- 307). Asimismo, en una muestra clínica con cáncer de esófago, se observó una expresión elevada de AXL, y en líneas celulares de cáncer de esófago, la sensibilidad al cisplatino se

aumenta inhibiendo AXL con siRNA, mientras que la resistencia al cisplatino se adquiere por la sobreexpresión de AXL (Cancer Res. 2013 Jan 1; 73(1): 331-40). En células de cáncer pulmonar, no EGRF-positivas, el cisplatino es el fármaco de primera línea y se observa la ampliación del período de supervivencia total, pero después de administrar continuamente el cisplatino, se observa la aparición de cáncer resistente. Cuando se establece cáncer resistente al cisplatino en líneas celulares de cáncer pulmonar, se observa una elevada expresión de AXL, y la sensibilidad al cisplatino se incrementa inhibiendo AXL con siRNA (Cancer Sci. 2013 Jul; 104(7): 904-11).

[0003]

Se sabe que la 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il) piperidin-1-il-fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida (designada en lo sucesivo como un "compuesto A" en algunos casos), o su sal farmacéuticamente aceptable, es útil como un ingrediente activo de una composición farmacéutica para tratar cáncer (Documento de Patente 1).

En el Documento de Patente 1, el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable se divulga como una forma libre y como una sal hemifumarato en los Ejemplos 547 y 577, respectivamente, y se confirman sus acciones inhibitorias contra varias cinasas, es decir, ALK (Ejemplos de Prueba 1 a 4), RET (Ejemplo de Prueba 5), ROS (Ejemplo de Prueba 6), y FLT3 (Ejemplo de Prueba 7). Adicionalmente, este documento enseña que algunos compuestos descritos en el documento exhiben una acción inhibitoria del 50%, o superior, contra siete clases de cinasas con una concentración de 5 nM entre 78 clases diferentes de cinasas (Ejemplo de Prueba 8). No obstante, aunque AXL está incluido en las 78 diferentes clases de cinasas, no existe descripción ni sugestión de que el compuesto exhiba una acción inhibitoria contra AXL, y tampoco se da una descripción de a cuál compuesto corresponde el compuesto especificado en este documento.

Arte Relacionado

Documento de Patente

[0004]

[Documento de Patente 1] WO 2010/128659

Divulgación de la Invención

Problema Técnico

Problemas a Solucionarse por la Invención

[0005]

Se provee una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, en un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer con expresión elevada de AXL y, en otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno

Medios de Solucionar los Problemas

[0006]

Los presentes inventores han conducido estudios de gran alcance con el propósito de crear una composición farmacéutica para tratar cáncer y, como resultado, descubrieron que la 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil)amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable tiene una excelente acción inhibitoria de AXL, y una composición farmacéutica que comprende este compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable como un ingrediente activo es útil como una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, en un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer con expresión elevada de AXL y, en otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, llevando así a cabo la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, en un aspecto, a una composición farmacéutica para tratar cáncer con expresión elevada de AXL y, en otro aspecto, a una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, que comprende 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0007]

Más aún, la presente invención se relaciona con un agente para tratar cáncer relacionado con AXL, en un aspecto, un agente para tratar cáncer con expresión elevada de AXL y, en otro aspecto, un agente para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, que comprende un compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable.

[0008]

La presente invención se refiere además al uso del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, en un aspecto, para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer con expresión elevada de AXL y, en otro aspecto, para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno; uso del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para tratar cáncer relacionado con AXL, en un aspecto, para tratar cáncer con expresión elevada de AXL y, en otro aspecto, para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno; el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para tratar cáncer relacionado con AXL, en un aspecto, para tratar cáncer con expresión elevada de AXL, en otro aspecto, para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno; y a un método para tratar cáncer relacionado con AXL, que incluye administrar una cantidad efectiva del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto, en un aspecto, un método para tratar cáncer con expresión elevada de AXL, que incluye administrar una cantidad efectiva del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto y, en otro aspecto, un método para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, que incluye administrar una cantidad efectiva del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto. Adicionalmente, el "sujeto" es un humano o un animal no humano necesitado del tratamiento respectivo y, en un aspecto, un humano necesitado de tratamiento respectivo.

Efectos de la Invención

[0009]

El compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, el cual es un

ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención tiene una acción inhibitoria de AXL, y puede usarse como un ingrediente activo de una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, en un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer con expresión elevada de AXL y, en otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno.

Breve Descripción de los Dibujos

[0010]

[Fig. 1] Fig. 1 es una vista que muestra un proceso en preparar un modelo con ratones portadores de cáncer subcutáneo HCC827 resistente al erlotinib administrando erlotinib a un ratón portador de cáncer subcutáneo HCC827; y luego [deteminar] los volúmenes del tumor de los animales en el modelo en el grupo al que se le administró el erlotinib, el grupo al que se le administró el compuesto A, y el grupo con el uso combinado del erlotinib y el compuesto A. El eje vertical indica los volúmenes del tumor y el eje horizontal indica el número de días.

[Fig. 2] Fig. 2 es una vista que muestra los volúmenes del tumor de los animales en el modelo en el grupo al que se le administró el erlotinib, el grupo al que se le administró el compuesto A, y el grupo con el uso combinado del erlotinib y el compuesto A, para el ratón portador de cáncer subcutáneo HCC827 (no tratado con un agente anticancerígeno). El eje vertical indica los volúmenes del tumor y el eje horizontal indica el número de días.

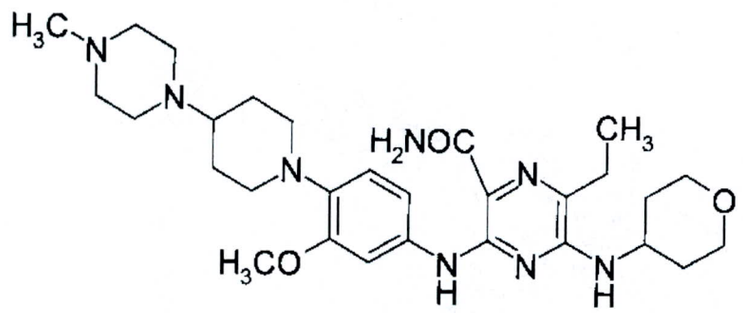
Modalidades para Llevar a Cabo la Invención

[0011]

A continuación, la presente invención se describirá en detalle.

Como ya se describió, la denominación química del compuesto A es 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida y su estructura química se muestra a continuación.

[Designación Química 1]



[0012]

El cáncer relacionado con AXL significa un cáncer en el cual una de las causas del cáncer es AXL, y sus ejemplos incluyen cáncer con una expresión elevada de AXL, y cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno. Ejemplos del cáncer con una expresión elevada de AXL incluyen cánceres como leucemia aguda, astrocitoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de esófago, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer gástrico, cáncer hepatocelular, sarcoma de Kaposi, cáncer pulmonar, melanoma, cáncer de los ovarios, sarcoma óseo, adenocarcinoma ductal del páncreas, cáncer de las células renales, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, y cáncer del endometrio, en cada uno de los cuales se sobreexpresa AXL, comparado con tejidos normales. A propósito, ejemplos del cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno incluyen cáncer pulmonar amicrocítico, cáncer de cabeza y cuello, y cáncer de mama negativo para el receptor de la hormona estrógeno, para el receptor de la hormona progesterona, y para el receptor HER2 (cáncer de mama triple negativo), cada uno de los cuales tiene mutaciones activadoras del EGFR, que ha adquirido resistencia a la terapia con un inhibidor de EGFR, leucemia mieloide aguda y astrocitoma, cada uno de los cuales ha adquirido resistencia a la quimioterapia; y cáncer pulmonar que no presenta la mutación en el gen responsable de producir EGFR (*which is not EGFR mutation-positive*) y ha adquirido resistencia a la terapia con cisplatino.

Ejemplos del inhibidor de EGFR que se usa para cáncer pulmonar amicrocítico, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama triple negativo, cada uno de los cuales tiene mutaciones activadoras del EGFR, que ha adquirido resistencia a la terapia con un inhibidor de EGFR, incluyen erlotinib, gefitinib, y lapatinib, en un aspecto, erlotinib y gefitinib, y en otro aspecto, erlotinib. Ejemplos

del agente quimioterapéutico que se usa para para leucemia mieloide aguda y astrocitoma, cada uno de los cuales ha adquirido resistencia a la quimioterapia, incluyen citarabina, enocitabina, idarrubicina, daunorrubicina, o una combinación de las anteriores.

En el caso en el que una composición farmacéutica que comprende el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención se use para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, este se utiliza preferiblemente en combinación con el agente anticancerígeno.

[0013]

Algunos aspectos de la presente invención se ilustrarán a continuación.

(1-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, que comprende el compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer con expresión elevada de AXL, que comprende un compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable y, en otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, que comprende un compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(1-2) Uso del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, en un aspecto, uso del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer con expresión elevada de AXL y, en otro aspecto, uso del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno.

(1-3) Uso del compuesto A para tratar cáncer relacionado con AXL, en un aspecto, uso del compuesto A para tratar cáncer con expresión elevada de AXL y, en otro aspecto, uso del compuesto A para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno.

del agente quimioterapéutico que se usa para para leucemia mieloide aguda y astrocitoma, cada uno de los cuales ha adquirido resistencia a la quimioterapia, incluyen citarabina, enocitabina, idarrubicina, daunorrubicina, o una combinación de las anteriores.

En el caso en el que una composición farmacéutica que comprende el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención se use para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, este se utiliza preferiblemente en combinación con el agente anticancerígeno.

[0013]

Algunos aspectos de la presente invención se ilustrarán a continuación.

(1-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, que comprende el compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer con expresión elevada de AXL, que comprende un compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable y, en otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, que comprende un compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(1-2) Uso del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, en un aspecto, uso del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer con expresión elevada de AXL y, en otro aspecto, uso del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno.

(1-3) Uso del compuesto A para tratar cáncer relacionado con AXL, en un aspecto, uso del compuesto A para tratar cáncer con expresión elevada de AXL y, en otro aspecto, uso del compuesto A para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno.

(1-4) El compuesto A para tratar cáncer relacionado con AXL, en un aspecto, el compuesto A para tratar cáncer con expresión elevada de AXL y, en otro aspecto, el compuesto A para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno.

(1-5) Un método para tratar cáncer relacionado con AXL, que incluye administrar una cantidad efectiva del compuesto A a un sujeto, en un aspecto, un método para tratar cáncer con expresión elevada de AXL, que incluye administrar una cantidad efectiva del compuesto A a un sujeto y, en otro aspecto, un método para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, que incluye administrar una cantidad efectiva del compuesto A a un sujeto.

[0014]

(2-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, que comprende hemifumarato del compuesto A, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer con expresión elevada de AXL, que comprende hemifumarato del compuesto A, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y en otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, que comprende hemifumarato del compuesto A, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(2-2) Uso de hemifumarato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, en un aspecto, uso de hemifumarato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer con expresión elevada de AXL y, en otro aspecto, uso de hemifumarato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno.

(2-3) Uso de hemifumarato del compuesto A para tratar cáncer relacionado con AXL, en un aspecto, uso de hemifumarato del compuesto A para tratar cáncer con expresión elevada de AXL y, en otro aspecto, uso de hemifumarato del compuesto A para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno.

(2-4) Hemifumarato del compuesto A para tratar cáncer relacionado con AXL, en un aspecto, hemifumarato del compuesto A para tratar cáncer con expresión elevada de AXL y, en otro aspecto, hemifumarato del compuesto A para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno.

(2-5) Un método para tratar cáncer relacionado con AXL, que incluye administrar una cantidad efectiva de hemifumarato del compuesto A a un sujeto, en un aspecto, un método para tratar cáncer con expresión elevada de AXL, que incluye administrar una cantidad efectiva de hemifumarato del compuesto A a un sujeto y, en otro aspecto, un método para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, que incluye administrar una cantidad efectiva de hemifumarato del compuesto A a un sujeto.

[0015]

(3) La composición farmacéutica como se describe en (1-1) o (2-1); el uso como se describe en (1-2) o (2-2); el uso como se describe en (1-3) o (2-3); el compuesto A como se describe en (1-4) o hemifumarato del compuesto A como se describe en (2-4); o el método de tratamiento como se describe en (1-5) o (2-5), en el cual el cáncer relacionado con AXL es cáncer con expresión elevada de AXL o cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno.

[0016]

(4) La composición farmacéutica como se describe en (1-1) o (2-1); el uso como se describe en (1-2) o (2-2); el uso como se describe en (1-3) o (2-3); el compuesto A como se describe en (1-4) o hemifumarato del compuesto A como se describe en (2-4); o el método de tratamiento como se describe en (1 -5) o (2-5), en el cual el cáncer con expresión elevada de AXL es leucemia aguda, astrocitoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de esófago, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer gástrico, cáncer hepatocelular, sarcoma de Kaposi, cáncer pulmonar, melanoma, cáncer de los ovarios, sarcoma óseo, adenocarcinoma ductal del páncreas, cáncer de las células renales, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, o cáncer del endometrio, en cada uno se los cuales AXL está sobre expresada.

[0017]

(5) La composición farmacéutica como se describe en (1-1) o (2-1); el uso como se describe en (1-2) o (2-2); el uso como se describe en (1-3) o (2-3); el compuesto A como se describe en (1-4) o hemifumarato del compuesto A como se describe en (2-4); o el método de tratamiento como se describe en (1-5) o (2-5), en el cual el cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno es cáncer pulmonar amicrocítico o cáncer de cabeza y cuello, que tiene mutaciones activadoras de EGFR que ha adquirido resistencia a la terapia con un inhibidor del EGFR, y en un aspecto, la composición farmacéutica como se describe en (1-1) o (2-1); el uso como se describe en (1-2) o (2-2); el uso como se describe en (1-3) o (2-3); el compuesto A como se describe en (1-4) o hemifumarato del compuesto A como se describe en (2-4); o el método de tratamiento como se describe en (1-5) o (2-5), en el cual el cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno es cáncer pulmonar amicrocítico con mutaciones activadoras de EGFR, el cual ha adquirido resistencia a la terapia con un inhibidor del EGFR.

[0018]

(6-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, que comprende el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el cual la composición farmacéutica se usa en combinación con un inhibidor del EGFR, en un aspecto, la composición farmacéutica como se describe en (1-1), en el cual la composición farmacéutica se usa en combinación con el inhibidor del EGFR, en otro aspecto, la composición farmacéutica como se describe en (2-1), en el cual la composición farmacéutica se usa en combinación con el inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, la composición farmacéutica como se describe en (3), en el cual la composición farmacéutica se usa en combinación con el inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, la composición farmacéutica como se describe en (4), en el cual la composición farmacéutica se usa en combinación con el inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, la composición farmacéutica como se describe en (5), en el cual la composición farmacéutica se usa en combinación con el inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, la composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (1-1), en el cual la composición farmacéutica se usa en combinación con el inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, la composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido

resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (2-1), en el cual la composición farmacéutica se usa en combinación con el inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, la composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (3), en el cual la composición farmacéutica se usa en combinación con el inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, la composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (4), en el cual la composición farmacéutica se usa en combinación con el inhibidor del EGFR, y en todavía otro aspecto, la composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (5), en el cual la composición farmacéutica se usa en combinación con el inhibidor del EGFR.

[0019]

(6-2) Uso del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, en un aspecto, el uso como se describe en (1-2), en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, en otro aspecto, el uso como se describe en (2-2), en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el uso como se describe en (3), en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el uso como se describe en (4), en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, y en todavía otro aspecto, el uso como se describe en (5), en el cual el uso se emplea en combinación con el inhibidor del EGFR. Por lo demás, en todavía otro aspecto, el uso para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (1-2), en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el uso para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (2-2), en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el uso para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente

anticancerígeno como se describe en (3), en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el uso para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (4), en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el uso para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (5), en el cual el uso se emplea en combinación con el inhibidor del EGFR.

[0020]

(6-3) Uso del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para tratar cáncer relacionado con AXL, en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, en un aspecto, el uso como se describe en (1-3), en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, en otro aspecto, el uso como se describe en (2-3), en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el uso como se describe en (3), en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el uso como se describe en (4), en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, y en todavía otro aspecto, el uso como se describe en (5), en el cual el uso se emplea en combinación con el inhibidor del EGFR. Por lo demás, en todavía otro aspecto, el uso para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (1-3), en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el uso para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (2-3), en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el uso para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (3), en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el uso para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (4), en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR, y en todavía otro aspecto, el uso para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (5), en

el cual el uso se emplea en combinación con el inhibidor del EGFR.

[0021]

(6-4) El compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para tratar cáncer relacionado con AXL, el cual se usa en combinación con un inhibidor del EGFR, en un aspecto, el compuesto A como se describe en (1-4) o hemifumarato del compuesto A como se describe en (2-4), el cual se usa en combinación con un inhibidor del EGFR, en otro aspecto, el compuesto A o hemifumarato del compuesto A como se describe en (3), el cual se usa en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el compuesto A o hemifumarato del compuesto A como se describe en (4), el cual se usa en combinación con un inhibidor del EGFR, y en todavía otro aspecto, el compuesto A o hemifumarato del compuesto A como se describe en (5), el cual se usa en combinación con el inhibidor del EGFR. Por lo demás, en todavía otro aspecto, el compuesto A para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (1-4) o hemifumarato del compuesto A para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (2-4), el cual se usa en combinación con un inhibidor del EGFR, en otro aspecto, el compuesto A o hemifumarato del compuesto A para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (3), el cual se usa en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el compuesto A o hemifumarato del compuesto A para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (4), el cual se usa en combinación con un inhibidor del EGFR; y el compuesto A o hemifumarato del compuesto A para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (5), el cual se usa en combinación con el inhibidor del EGFR.

[0022]

(6-5) Un método para tratar cáncer relacionado con AXL, que incluye administrar una cantidad efectiva del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto, en el cual el método se usa en combinación con un inhibidor del EGFR, en un aspecto, el método de tratamiento como se describe en (1-5), en el cual el método se usa en combinación con un inhibidor del EGFR, en otro aspecto, el método de tratamiento como se describe en (2-5), en el cual el método se usa en combinación con un inhibidor del EGFR; en todavía otro

aspecto, el método de tratamiento como se describe en (3), en el cual el método se usa en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el método de tratamiento como se describe en (4), en el cual el método se usa en combinación con un inhibidor del EGFR, y en todavía otro aspecto, el método de tratamiento como se describe en (5), en el cual el método se usa en combinación con el inhibidor del EGFR. Por lo demás, en todavía otro aspecto, el método para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (1-5), en el cual el método se usa en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el método para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (2-5), en el cual el método se usa en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el método para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (3), en el cual el método se usa en combinación con un inhibidor del EGFR, en todavía otro aspecto, el método para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (4), en el cual el método se usa en combinación con un inhibidor del EGFR, y en todavía otro aspecto, el método para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL contra terapia con un agente anticancerígeno como se describe en (5), en el cual el método se usa en combinación con el inhibidor del EGFR.

[0023]

(7-1) La composición farmacéutica como se describe en (6-1), en el cual el inhibidor del EGFR usado en combinación es erlotinib, gefitinib, o lapatinib, en un aspecto, la composición farmacéutica como se describe en (6-1), en la cual el inhibidor del EGFR usado en combinación es erlotinib o gefitinib, y en otro aspecto, la composición farmacéutica como se describe en (6-1), en la cual el inhibidor del EGFR usado en combinación es erlotinib.

[0024]

(7-2) El uso como se describe en (6-2), en el cual el inhibidor del EGFR usado en combinación es erlotinib, gefitinib, o lapatinib, en un aspecto, el uso como se describe en (6-2), en el cual el inhibidor del EGFR usado en combinación es erlotinib o gefitinib, y en otro aspecto, el uso como se describe en (6-2), en el cual el inhibidor del EGFR usado en combinación es erlotinib.

[0025]

(7-3) El uso como se describe en (6-3), en el cual el inhibidor del EGFR usado en combinación es erlotinib, gefitinib, o lapatinib, en un aspecto, el uso como se describe en (6-3), en el cual el inhibidor del EGFR usado en combinación es erlotinib o gefitinib, y en otro aspecto, el uso como se describe en (6-3), en el cual el inhibidor del EGFR usado en combinación es erlotinib.

[0026]

(7-4) El compuesto A o hemifumarato del compuesto A como se describe en (6-4), en el cual el inhibidor del EGFR usado en combinación es erlotinib, gefitinib, o lapatinib, en un aspecto, el compuesto A o hemifumarato del compuesto A como se describe en (6-4), en el cual el inhibidor del EGFR usado en combinación es erlotinib o gefitinib, y en otro aspecto, el compuesto A o hemifumarato del compuesto A como se describe en (6-4), en el cual el inhibidor del EGFR usado en combinación es erlotinib.

[0027]

(7-5) El método de tratamiento como se describe en (6-5), en el cual el inhibidor del EGFR usado en combinación es erlotinib, gefitinib, o lapatinib, en un aspecto, el método de tratamiento como se describe en (6-5), en el cual el inhibidor del EGFR usado en combinación es erlotinib o gefitinib, y en otro aspecto, el método de tratamiento como se describe en (6-5), en el cual el inhibidor del EGFR usado en combinación es erlotinib.

[0028]

(8-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, que comprende el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el cual la composición farmacéutica se usa en combinación con un agente anticancerígeno.

[0029]

(8-2) Una composición farmacéutica para tratar cáncer pulmonar amicrocítico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama triple negativo que tiene mutaciones activadoras del EGFR que ha adquirido resistencia a la terapia con un inhibidor del EGFR, que comprende el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el cual la composición farmacéutica se usa en combinación con el inhibidor del EGFR.

[0030]

(8-3) Una composición farmacéutica para tratar leucemia mieloide aguda o

astrocitoma que ha adquirido resistencia a la quimioterapia, que comprende el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el cual la composición farmacéutica se usa en combinación con un agente quimioterapéutico.

[0031]

(8-4) Una composición farmacéutica para tratar cáncer pulmonar que no presenta la mutación en el gen responsable de producir EGFR, que ha adquirido resistencia a la terapia con cisplatino, que comprende el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el cual la composición farmacéutica se usa en combinación con cisplatino.

[0032]

(9-1) Uso del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, en el cual el uso se emplea en combinación con el agente anticancerígeno.

[0033]

(9-2) Uso del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer pulmonar amicrocítico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama triple negativo que tiene mutaciones activadoras del EGFR que ha adquirido resistencia a la terapia con un inhibidor del EGFR, en el cual el uso se emplea en combinación con el inhibidor del EGFR.

[0034]

(9-3) Uso del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar leucemia mieloide aguda o astrocitoma que ha adquirido resistencia a la quimioterapia, en el cual el uso se emplea en combinación con un agente quimioterapéutico.

[0035]

(9-4) Uso del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer pulmonar que no presenta la mutación en el gen responsable de producir EGFR, que ha adquirido resistencia a la terapia con cisplatino, en el cual el uso se emplea en combinación con cisplatino.

[0036]

(10-1) Uso del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para

tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, en el cual el uso se emplea en combinación con el agente anticancerígeno.

[0037]

(10-2) Uso del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para tratar cáncer pulmonar amicrocítico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama triple negativo que tiene mutaciones activadoras del EGFR que ha adquirido resistencia a la terapia con un inhibidor del EGFR, en el cual el uso se emplea en combinación con el inhibidor del EGFR.

[0038]

(10-3) Uso del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para tratar leucemia mieloide aguda o astrocitoma que ha adquirido resistencia a la quimioterapia, en el cual el uso se emplea en combinación con un agente quimioterapéutico.

[0039]

(10-4) Uso del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para tratar cáncer pulmonar que no presenta la mutación en el gen responsable de producir EGFR, que ha adquirido resistencia a la terapia con cisplatino, en el cual el uso se emplea en combinación con cisplatino.

[0040]

(11-1) El compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, en el cual el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable se emplea en combinación con el agente anticancerígeno.

[0041]

(11-2) El compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para tratar cáncer pulmonar amicrocítico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama triple negativo que tiene mutaciones activadoras del EGFR que ha adquirido resistencia a la terapia con un inhibidor del EGFR, en el cual el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable se usa en combinación con el inhibidor del EGFR.

[0042]

(11-3) El compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para tratar leucemia mieloide aguda o astrocitoma que ha adquirido resistencia a la quimioterapia, en el cual el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable se usa en combinación con un agente quimioterapéutico.

[0043]

(11-4) El compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para tratar cáncer pulmonar que no presenta la mutación en el gen responsable de producir EGFR, que ha adquirido resistencia a la terapia con cisplatino, en el cual el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable se usa en combinación con cisplatino.

[0044]

(12-1) Un método para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, que incluye administrar una cantidad efectiva del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto, en el cual el método se emplea en combinación con el agente anticancerígeno.

[0045]

(12-2) Un método para tratar cáncer pulmonar amicrocítico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama triple negativo que tiene mutaciones activadoras del EGFR que ha adquirido resistencia a la terapia con un inhibidor del EGFR, que incluye administrar una cantidad efectiva del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto, en el cual el método se usa en combinación con el inhibidor del EGFR.

[0046]

(12-3) Un método para tratar leucemia mieloide aguda o astrocitoma que ha adquirido resistencia a la quimioterapia, que incluye administrar una cantidad efectiva del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto, en el cual el método se usa en combinación con el agente quimioterapéutico.

[0047]

(12-4) Un método para tratar cáncer pulmonar que no presenta la mutación en el gen responsable de producir EGFR, que ha adquirido resistencia a la terapia con cisplatino, que incluye administrar una cantidad efectiva del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto, en el cual el método se usa en combinación con cisplatino.

[0048]

(13-1) Un agente para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, que comprende el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, en el que el agente se usa en combinación con un agente anticancerígeno.

[0049]

(13-2) Un agente para tratar cáncer pulmonar amicrocítico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama triple negativo que tiene mutaciones activadoras del EGFR que ha adquirido resistencia a la terapia con un inhibidor del EGFR, que comprende el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, en el que el agente se usa en combinación con el inhibidor del EGFR.

[0050]

(13-3) Un agente para tratar leucemia mieloide aguda o astrocitoma que ha adquirido resistencia a la quimioterapia, que comprende el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, en el que el agente se usa en combinación con un agente quimioterapéutico.

[0051]

(13-4) Un agente para tratar cáncer pulmonar que no presenta la mutación en el gen responsable de producir EGFR, que ha adquirido resistencia a la terapia con cisplatino, que comprende el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, en el que el agente se usa en combinación con cisplatino.

[0052]

(14-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer pulmonar amicrocítico que presenta la mutación en el gen responsable de producir EGFR (*EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer*), que comprende el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el cual la composición farmacéutica se usa en combinación con el inhibidor del EGFR.

[0053]

(14-2) Uso del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer pulmonar amicrocítico que presenta la mutación en el gen responsable de producir EGFR, en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR.

[0054]

(14-3) Uso del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable para tratar cáncer pulmonar amicrocítico que presenta la mutación en el gen responsable de producir EGFR, en el cual el uso se emplea en combinación con un inhibidor del EGFR.

[0055]

(14-4) El compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable usado para tratar cáncer pulmonar amicrocítico que presenta la mutación en el gen

responsable de producir EGFR, en el cual el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable se usa en combinación con un inhibidor del EGFR.

[0056]

(14-5) Un método para tratar cáncer pulmonar amicrocítico que presenta la mutación en el gen responsable de producir EGFR, que incluye administrar una cantidad efectiva del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto, en el cual el método se usa en combinación con un inhibidor del EGFR.

[0057]

(14-6) Un agente para tratar cáncer pulmonar amicrocítico que presenta la mutación en el gen responsable de producir EGFR, que comprende el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, en el que el agente se usa en combinación con un inhibidor del EGFR.

[0058]

(15-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, que comprende el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0059]

(15-2) La composición farmacéutica como se describe en (15-1), en el cual el cáncer relacionado con AXL es cáncer con expresión elevada de AXL.

[0060]

(15-3) La composición farmacéutica como se describe en (15-1), en el cual el cáncer relacionado con AXL es cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno.

[0061]

(15-4) La composición farmacéutica como se describe en (15-3), en el cual el cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno es cáncer pulmonar amicrocítico con mutaciones activadoras del EGFR, que ha adquirido resistencia a la terapia con un inhibidor de tirosina cinasa EGFR.

[0062]

(15-5) La composición farmacéutica como se describe en (15-4), la cual se usa en combinación con el inhibidor de tirosina cinasa EGFR.

[0063]

(15-6) La composición farmacéutica como se describe en (15-5), en la cual el inhibidor de tirosina cinasa EGFR es un inhibidor de tirosina cinasa EGFR seleccionado del grupo conformado por erlotinib, gefitinib, y lapatinib.

[0064]

(15-7) La composición farmacéutica como se describe en (15-6), en la cual el inhibidor de tirosina cinasa EGFR es erlotinib.

[0065]

(15-8) La composición farmacéutica como se describe en uno cualquiera de (15-1) a (15-7), en la cual el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable es el compuesto A.

[0066]

(15-9) La composición farmacéutica como se describe en uno cualquiera de (15-1) a (15-7), en la cual el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable es hemifumarato del compuesto A.

[0067]

(16-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, que comprende el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, un inhibidor de tirosina cinasa EGFR, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0068]

(16-2) La composición farmacéutica como se describe en (16-1), en la cual el cáncer relacionado con AXL es cáncer con expresión elevada de AXL.

[0069]

(16-3) La composición farmacéutica como se describe en (16-1), en el cual el cáncer relacionado con AXL es cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno.

[0070]

(16-4) La composición farmacéutica como se describe en (16-3), en la cual el cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno es cáncer pulmonar amicrocítico con mutaciones activadoras del EGFR, que ha adquirido resistencia a la terapia con un inhibidor de tirosina cinasa EGFR.

[0071]

(16-5) La composición farmacéutica como se describe en (16-4), en la cual el inhibidor de tirosina cinasa EGFR es un inhibidor de tirosina cinasa EGFR seleccionado del grupo conformado por erlotinib, gefitinib, y lapatinib.

[0072]

(16-6) La composición farmacéutica como se describe en (16-5), en la cual el inhibidor de tirosina cinasa EGFR es erlotinib.

[0073]

(16-7) La composición farmacéutica como se describe en (16-6), en la cual la composición farmacéutica es un agente de administración oral.

[0074]

(16-8) La composición farmacéutica como se describe en (16-6), en la cual la composición farmacéutica es un preparado líquido inyectable.

[0075]

El compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable se encuentra disponible por el método descrito en el Documento de Patente 1 (Folleto de la Publicación Internacional n.° 2010/128659) o su método modificado.

[0076]

Por lo demás, "la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto A" significa una sal de adición de ácido del compuesto A, y sus ejemplos específicos incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, y ácido glutámico. Adicionalmente, la "sal farmacéuticamente aceptable del compuesto A" abarca solvatos, específicamente hidratos y etanolatos del compuesto A, así como sales de adición de ácido de los solvatos del compuesto A.

Adicionalmente, en un aspecto, ejemplos del "compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable' incluyen el compuesto A, en otro aspecto, una sal de adición de ácido del compuesto A con ácido fumárico, y en todavía otro aspecto, hemifumarato del compuesto A.

[0077]

Las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable pueden prepararse empleando excipientes, que se emplean usualmente en el arte, es decir, excipientes para preparación farmacéutica, sustancias portadoras para preparación farmacéutica, y similares de acuerdo con los métodos que se utilizan habitualmente.

La administración puede llevarse a cabo o bien por administración oral mediante comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones, y similares, o bien administración parenteral, tal como inyecciones, a saber, inyecciones intraarticulares, intravenosas, e intramusculares, supositorios, soluciones transdérmicas, ungüentos, parches transdérmicos, soluciones transmucosales, parches transmucosales, inhaladores y similares.

[0078]

Para administración oral se usan composiciones sólidas en la forma de comprimidos, polvos, gránulos, o similares. En tales composiciones sólidas, uno o más ingredientes activos se mezclan con por lo menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como lubricantes, agentes desagregantes, estabilizadores, o agentes solubilizantes. Si es necesario, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con azúcar o películas de sustancias gastro- o enterosolubles.

Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elíxires farmacéuticamente aceptables, o similares, y comprenden asimismo diluyentes inertes usados generalmente, por ejemplo, agua purificada o etanol. Aparte del diluyente inerte, las composiciones líquidas pueden contener además agentes auxiliares, tales como agentes solubilizantes, agentes humectantes, y agentes suspensores, edulcorantes, sabores, aromáticos, o antisépticos.

[0079]

Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones acuosas o no acuosas estériles, suspensiones, o emulsiones. Los solventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección o solución salina fisiológica. Ejemplos de solventes no acuosos incluyen alcoholes tales como etanol. Tales composiciones pueden contener además agentes de tonicidad, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulsificantes, agentes dispersantes, estabilizadores, o agentes solubilizantes. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de filtros que retienen bacterias, mezclas de bactericidas, o irradiación. Adicionalmente, estos pueden usarse asimismo preparando composiciones sólidas estériles, y disolviendo o suspendiendo en agua estéril o solventes estériles para inyección previamente al uso.

[0080]

En general, para administración oral, la dosis diaria es de alrededor de

0,001 mg/kg a 100 mg/kg, preferiblemente 0,01 mg/kg a 30 mg/kg, y más preferiblemente 0,1 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrados en una porción o en 2 a 4 porciones separadas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria se administra apropiadamente desde alrededor de 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Adicionalmente, un agente transmucosal se administra en una dosis desde alrededor de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Las dosis se determinan según se considere apropiado de acuerdo con el individuo y de acuerdo con los síntomas, la edad, el género, y similares.

[0081]

Aunque varía en función de las vías de administración, las formulaciones, los sitios de administración, o los tipos de excipientes o aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene 0,01% en peso a 99% en peso y, en un aspecto, 0,01% en peso a 50% en peso del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable como un ingrediente activo.

[0082]

La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse en combinación con varios agentes terapéuticos que se consideran efectivos para el cáncer, en particular, cáncer relacionado con AXL. Los preparados combinados pueden administrarse simultánea, o separada y continuamente, o en un intervalo de tiempo deseado. Los preparados a administrarse simultáneamente pueden ser una mezcla, o pueden prepararse individualmente. En particular, ejemplos de los agentes que pueden usarse aquí en combinación incluyen inhibidores de tirosina cinasa EGFR tales como erlotinib, gefitinib, y lapatinib, inhibidores de cinasa HER2 tales como trastuzumab, y agentes de platino tales como cisplatino y carboplatino.

[Ejemplos]

[0083]

Los efectos farmacológicos de la composición farmacéutica de la presente invención se confirmaron por los Ejemplos indicados a continuación.

[0084]

Ejemplo 1. Evaluación de la Actividad Inhibitoria de la Cinasa AXL del Compuesto A

El compuesto A se disolvió en sulfóxido de dimetilo (DMSO) para preparar una solución en una concentración 100 veces mayor, comparada con la

concentración de prueba. La solución se diluyó en una proporción de 1:25 con una solución amortiguadora de análisis (*assay buffer*) (20 mM HEPES, 0,01% Triton X-100, 2 mM DTT, pH 7,5) para obtener una solución de material de prueba. Como la enzima a usarse para la reacción, se obtuvo una que expresaba una región que incluía un dominio cinasa en un baculovirus, seguida por purificación.

5 µL de la solución de material de prueba en una concentración 4 veces mayor, preparada usando una solución amortiguadora de análisis (20 mM HEPES, 0,01% Triton X-100, 2 mM DTT, pH 7.5), 5 µL de una solución de sustrato/ATP/solución de metal en una concentración de 4:1, y 10 µL de una solución de cinasa en una concentración 2 veces mayor se mezclaron en un pocillo en una placa de polipropileno de 384 pocillos, y se dejaron reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. EL sustrato se usó con CSKtide con una concentración final de 1000 nM, ATP con una concentración final de 50 µM, y Mg con una concentración final de 5 mM. A renglón seguido, se agregaron a esto 60 µL de una solución amortiguadora de terminación (QuickScout Screening Assist MSA (Cama Biosciences)) para detener la reacción. El péptido sustrato y el péptido fosforilado en la solución de reacción se separaron usando un sistema LabChip3000 (Caliper Life Science), y se cuantificaron. La reacción de la cinasa se evaluó usando una razón de producto (P/(P+S)) calculada de la altura del pico (S) del péptido sustrato y la altura del pico (P) del péptido fosforilado.

Para el análisis de los datos, definiendo la señal media de un pocillo de control que incluía todos los componentes de reacción como inhibición del 0% y definiendo la señal media de un pocillo de fondo (*background well*) que incluía todos los componentes de reacción excepto por la enzima como inhibición del 100%, se calculó el índice de inhibición a partir de la señal media de los pocillos para analizar los respectivos materiales de ensayo. El valor IC_{50} se determinó aproximando los gráficos (*the plots*) de las concentraciones del material de prueba y los índices de inhibición a una curva logística con 4 parámetros por un método de mínimos cuadrados no lineal.

[0085]

Como resultado, el compuesto A inhibió la actividad cinasa AXL con una concentración de 0,70 nM como el valor IC_{50}.

[0086]

Ejemplo 2. Evaluación de la Inhibición de la Proliferación (*in vitro*) Usando

Células de Expresión Forzada de AXL Establecidas de las Células PC9 de la Línea de Cáncer Pulmonar Amicrocítico Humano (Activando Células de Expresión EGRF Tipo Mutación)

4 µg de un vector pMXs (denominado AXL/pMXs) que incluía un marco abierto de lectura (ORF - *open reading frame*) AXL de longitud completa (n.° de accesión al Gene Bank: NM_001699) se introdujeron en células empaquetadoras GP2-293 (Life Technologies), usando un agente reactivo de transfección (LipofectAmine 2000 (Life Technologies)) junto con 1 µg de un plásmido empaquetador VSV-G (Takara Bio Company). El sobrenadante del cultivo después de dos días luego de la introducción se recuperó como un retrovirus, y se le añadió Polybrene® (Sigma) a una concentración final de 6 µg/mL, seguido por la adición a células PC9 de la línea celular de cáncer pulmonar amicrocítico humano. Transcurridos 2 días, el sobrenadante del cultivo de las células PC9 se reemplazó por uno obtenido agregando 10% de suero bobino (Invitrogen) y puromicina (Invitrogen) a un Medio RPMI1640 (Sigma) a una concentración final de 0,1 µg/mL, y se cultivó continuamente durante una semana para realizar la selección del agente. Como célula de control, una célula, a la cual se había introducido pMXs mediante el mismo procedimiento, se preparó y se denominó PC9 vec. Además, para la célula a la que se le introdujo AXL/pMXs, se agregó erlotinib con una concentración final de 300 nM al medio y se trató durante 3 días para concentrar células que expresaban AXL en gran medida, obteniendo en esa forma células PC9 que expresan AXL de manera estable (denominadas PC9/AXL).

Las células PC9/AXL obtenidas y las células PC9 vec. se inocularon en una placa de 384 pocillos, respectivamente, usando un medio RPMI 1640 (Sigma). El mismo día se agregó a esto una solución de DMSO del compuesto de prueba, dependiendo de la concentración de prueba o DMSO solo, seguido por cultivo a 37°C durante 4 días en la presencia de 5% CO_2. Posteriormente, se cuantificó el número de células usando un agente reactivo de conteo de células (CellTiter-Glo (TM) Luminescent Cell Viability Assay (Promega)). Definiendo el valor medido para el grupo DMSO como inhibición del 0% y definiendo el valor medido para el pocillo que tenía únicamente el medio, en el cual no se habían inoculado las células, como una inhibición del 100%, se calculó el índice de inhibición del compuesto de prueba. Como el compuesto de prueba se utilizaron 100 nM del compuesto A y

erlotinib.

[0087]

Como resultado, el erlotinib inhibió la proliferación de las células PC9 vec. y su valor IC_{50} fue 108 nM. Además, para las células AXL/PC9, el erlotinib no inhibió la proliferación en 50% o más, y el índice de supervivencia de las células incluso con una concentración máxima de 3000 nM fue del 73%. Por otro lado, para la acción inhibitoria de la proliferación mediante el uso combinado del compuesto A y el erlotinib, se inhibió la proliferación de las células AXL/PC9 en un 50% o más, y el erlotinib en la presencia del compuesto A a 100 nM inhibieron la proliferación de las líneas celulares AXL/PC9 con un valor IC_{50} de 56 nM.

Aquí, la AXL fosforilada en las células AXL/PC9 se confirmó por transferencia Western usando un anticuerpo phospho-AXL (R&D Inc.) y, por consiguiente, se consideró que la fosforilación de AXL se había inhibido completamente en la presencia del compuesto A a 100 nM y, en consecuencia, se había inhibido la actividad de AXL.

A partir de lo anterior, se confirmó que el compuesto eliminó la resistencia al erlotinib mediante la inhibición de la activación de AXL y, en consecuencia, exhibió una acción inhibitoria de la proliferación celular en las líneas celulares AXL/PC9.

[0088]

Ejemplo 3. Evaluación Anti-Tumoral (*in vivo*) por el Uso Combinado del Compuesto A y Erlotinib para el Modelo con Ratones Portadores de Cáncer Subcutáneo HCC827 Resistente al Erlotinib

Células HCC827 (línea celular de cáncer pulmonar que presenta la mutación en el gen responsable de producir EGFR) se implantaron subcutáneamente en una parte dorsal de un ratón inmunodeficiente (CB17/Icr-Prkdcscid/CrlCrlj, macho, de 4 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.)) para preparar ratones portadores de cáncer subcutáneo HCC827. Luego del injerto del tumor, se administró erlotinib por vía oral en una dosis de 12,5 mg/kg/día una vez al día durante 40 días para construir un modelo con ratones portadores de cáncer subcutáneo HCC827 resistente al erlotinib. Además, la línea celular HCC827 es sensible al erlotinib, pero se sabe que adquiere resistencia al erlotinib por exposición al erlotinib, y que exhibe sobreexpresión de

AXL. Adicionalmente, se sabe que cuando AXL se suprime mediante técnicas de biología molecular en estas células, se restablece la sensibilidad al erlotinib, y una línea celular estable, que expresa AXL de un gen AXL introducido en una HCC827, exhibe resistencia al erlotinib (Nat. Genet. 2012 Jul 1; 44(8): 852-60).

Al modelo con ratones portadores de cáncer subcutáneo HCC827 resistente al erlotinib se administró erlotinib (grupo al que se administró erlotinib solo: 12,5 mg/kg/día, una vez al día (QD = *quaque die*), por vía oral (po = *per os*) (n=8)), el compuesto A (grupo al que se administró el compuesto A solo: 30 mg/kg/día, QD, po (n=8)), o erlotinib (12,5 mg/kg/día) y el compuesto A (30 mg/kg/día) (grupo con el uso combinado de erlotinib y el compuesto A, QD, po (n=7)), y la variación en el volumen del tumor se midió en el transcurso del tiempo.

El volumen del tumor, medido el día antes de la iniciación de la administración al modelo construido con ratones portadores de cáncer subcutáneo HCC827 resistente al erlotinib, se usó como un valor el día de iniciación de la administración al modelo construido con ratones portadores de cáncer subcutáneo HCC827 resistente al erlotinib.

[0089]

Los resultados se muestran en Fig. 1.

Luego de comparar el volumen del tumor – el día de la iniciación de la administración al modelo construido con ratones portadores de cáncer subcutáneo HCC827 resistente al erlotinib – con el volumen del tumor 12 días después, el grupo al que se le administró el erlotinib solo mostró un incremento en el volumen del tumor de 335,8 mm^3 a 484,1 mm^3, y el grupo al que se administró el compuesto A solo mostró un incremento en el volumen del tumor de 339,2 mm^3 a 739,2 mm^3. Por otro lado, el grupo con el uso combinado de erlotinib y el compuesto A mostró una disminución en el volumen del tumor de 341,9 mm^3 a 184,7 mm^3.

Estos resultados demostraron que para el cáncer que ha adquirido resistencia a la administración del erlotinib, el cual es un inhibidor del EGFR, el grupo al que se administró el erlotinib solo o el grupo al que se administró el compuesto A solo no mostraron un efecto de reducción del tumor, mientras que el grupo con el uso combinado de erlotinib y el compuesto A exhibió el efecto de reducción del tumor.

A partir de lo anterior, se confirmó que, en el modelo con ratones portadores de cáncer subcutáneo HCC827 resistente al erlotinib, el compuesto A indujo la disminución en el volumen del tumor por el uso de erlotinib en combinación con el mismo.

[0090]

Ejemplo 4. Evaluación Anti-Tumoral (*in vivo*) por el Uso Combinado del Compuesto A y Erlotinib para un Ratón Portador de Cáncer Subcutáneo HCC827, no Tratado con Agente Anticancerígeno

En la misma manera que en el Ejemplo 3, se prepararon ratones portadores de cáncer subcutáneo HCC827. Luego del injerto del tumor, se administró a los ratones portadores de cáncer subcutáneo HCC827 un vehículo, erlotinib (grupo al que se administró el erlotinib solo: 12,5 mg/kg/día, QD, po (n=5)), el compuesto A (el grupo al que se administró el compuesto A solo: 30 mg/kg/día, QD, po (n=5», o los dos, el erlotinib (12,5 mg/kg/día) y el compuesto A (10 mg/kg/día o 30 mg/kg/día) (grupo con el uso combinado del erlotinib y el compuesto A: QD, po (n=5)), y se midió la variación en el volumen del tumor en el transcurso del tiempo.

[0091]

Los resultados se muestran en Fig. 2.

El grupo al que se administró el erlotinib solo mostró primero una disminución en el volumen del tumor pero, a partir de alrededor de un mes después de la iniciación de la administración, se observó la reproliferación del tumor. Por otro lado, el grupo con el uso combinado del erlotinib y el compuesto A exhibió una marcada regresión del tumor dependiendo de la dosis del compuesto A, comparado con el grupo al que se administró el erlotinib solo y, además, en el grupo con el uso combinado del erlotinib y el compuesto A a 30 mg/kg/día, no se observó la reproliferación del tumor incluso un mes después de la administración.

A partir de lo anterior, se confirmó que en el modelo con ratones portadores de cáncer subcutáneo HCC827, que es una línea celular de cáncer pulmonar que presenta la mutación en el gen responsable de producir EGFR, el compuesto A exhibió una acción de regresión del tumor potenciada y sostenida usando el erlotinib en combinación con el mismo, comparada con los efectos del

grupo al que se administró el erlotinib solo.

[0092]

De acuerdo con los Ejemplos 3 y 4 incluidos más arriba, puede evaluarse la acción anti-tumoral en la administración combinada del erlotinib y el compuesto A, y en el modelo con ratones portadores de cáncer subcutáneo HCC827, que es una línea celular de cáncer pulmonar que presenta la mutación en el gen responsable de producir EGFR, se confirmó una acción de regresión del tumor mejorada y sostenida por el uso combinado del erlotinib y el compuesto A, comparada con los efectos del grupo al que se administró el erlotinib solo. Es decir, el compuesto A puede usarse, por ejemplo, como un ingrediente activo de una composición farmacéutica para tratar cáncer, en el cual se ha incrementado la expresión de AXL, mediante el tratamiento con un inhibidor del EGFR y, como resultado, se ha adquirido resistencia al inhibidor del EGFR.

[0093]

Mediante las pruebas ya mencionadas, se confirmó que el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable tiene una acción inhibitoria de AXL. Además, el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable inhibió la proliferación de células cancerosas con elevada expresión de AXL. Adicionalmente, se confirmó que en los modelos con animales portadores de células cancerosas con expresión elevada de AXL, el uso del erlotinib en combinación con el mismo inhibió la proliferación del cáncer. Es decir, se confirmó que la proliferación del cáncer con expresión elevada de AXL, debido a la expresión incrementada de AXL por la administración de un inhibidor del EGFR, se inhibió usando el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable en combinación con el inhibidor del EGFR.

Partiendo de lo anterior, el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable puede usarse como un ingrediente activo de una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, cáncer con expresión elevada del AXL, o cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno. En particular, el compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable puede emplearse para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, en combinación con el agente anticancerígeno.

Posibilidad de Aplicación Industrial

[0094]

El compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, que es un ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención tiene una acción inhibitoria de AXL, y puede usarse como un ingrediente activo de una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, en otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer con expresión elevada del AXL y, en todavía otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno.

REIVINDICACIONES

[Reivindicación 1] Una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, que comprende 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[Reivindicación 2] La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el cáncer relacionado con AXL es cáncer con expresión elevada de AXL.

[Reivindicación 3] La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el cáncer relacionado con AXL es cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno.

[Reivindicación 4] La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno es cáncer pulmonar amicrocítico con mutaciones activadoras del EGFR, que ha adquirido resistencia a la terapia con un inhibidor de tirosina cinasa de EGFR.

[Reivindicación 5] La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, el cual se usa en combinación con el inhibidor de tirosina cinasa de EGFR.

[Reivindicación 6] La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el inhibidor de tirosina cinasa de EGFR es un inhibidor de tirosina cinasa de EGFR seleccionado del grupo conformado por erlotinib, gefitinib, y lapatinib.

[Reivindicación 7] La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el inhibidor de tirosina cinasa de EGFR es erlotinib.

[Reivindicación 8] La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable es 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

[Reivindicación 9] La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable es 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida hemifumarato.

Extracto

[Extracto]

[Problema] Se proveen una composición farmacéutica para tratar cáncer relacionado con AXL, en otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer con expresión elevada de AXL y, en todavía otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno.

[Medios de Solución] Los presentes inventores realizaron estudios sobre los compuestos que tienen una acción inhibitoria de AXL, y descubrieron que compuestos específicos de carboxamida diamino heterocíclica poseen una acción inhibitoria de AXL, y que las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos como un ingrediente activo tienen un efecto terapéutico sobre el cáncer relacionado con AXL, en otro aspecto, cáncer con expresión elevada de AXL y, y en todavía otro aspecto, cáncer que ha adquirido resistencia por la activación de AXL frente a la terapia con un agente anticancerígeno, llevando a cabo en consecuencia la presente invención.

[Figura Seleccionada] Ninguna

Fig. 1

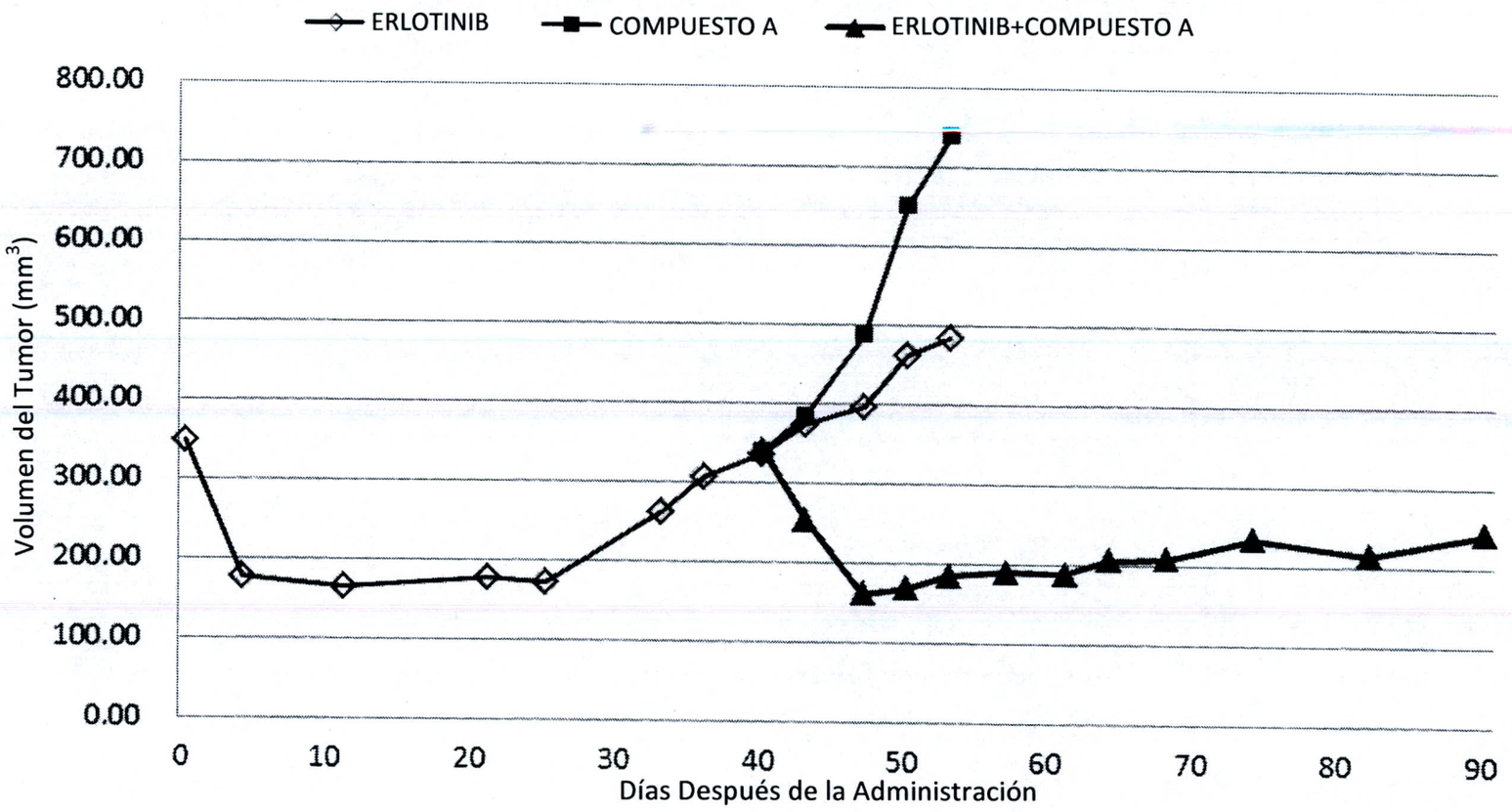
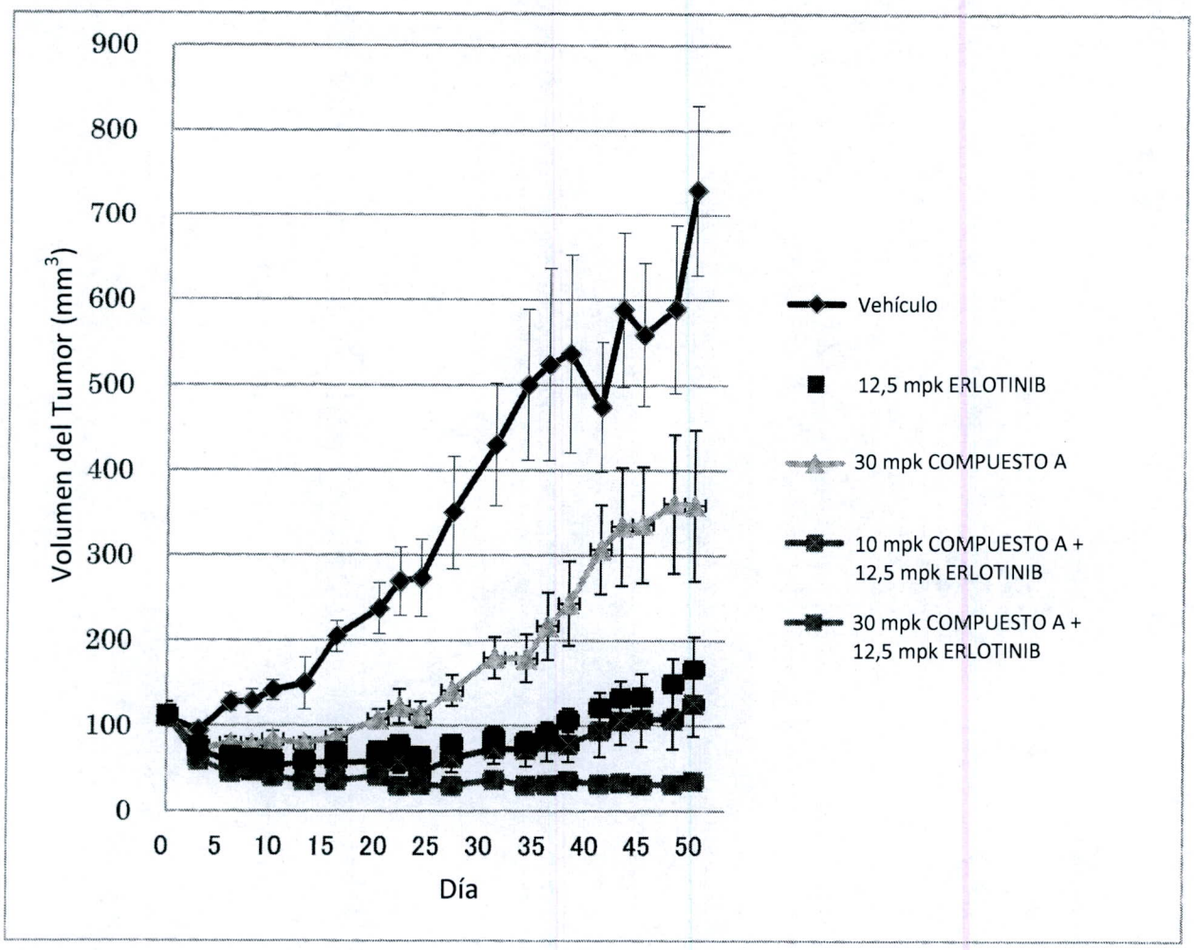

ERLOTINIB
COMPUESTO A
ERLOTINIB+COMPUESTO A
800.00
700.00
600.00
500.00
400.00
300.00
200.00
100.00
0.00
Volumen del Tumor (mm3)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Días Después de la Administración

Fig. 2


900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
Volumen del Tumor (mm3)
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
Día
Vehículo
12,5 mpk ERLOTINIB
30 mpk COMPUESTO A
10 mpk COMPUESTO A + 12,5 mpk ERLOTINIB
30 mpk COMPUESTO A + 12,5 mpk ERLOTINIB